Les molécules d'adhésion

I- Introduction :

En immunologie, la maturation du système immunitaire, les migrations des leucocytes avant toute stimulation ou au cours des réactions inflammatoires, les interactions de ces cellules au cours de la présentation de l'antigène, reposent sur des interactions adhésives extrêmement variées. Ces fonctions font appels à des molécules dites d'adhérence, qui ne peuvent agir que si elles interagissent avec un ligand.

Les molécules d'adhésion sont donc des molécules membranaires, permettant aux cellules qui en sont dotées d'interagir avec d'autres cellules qui possèdent à leur surface un ligand plus ou moins spécifique.

II- Classification:

De multiples molécules d'adhésion ont été identifiées, on les regroupe en 5 principales classes :

- Les intégrines.
- Les molécules de la superfamille des immunoglobulines.
- Les sélectines.
- Les mucines.
- Les cadhérines.

A- Sélectines :

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires qui jouent un rôle essentiel dans l'adhérence des cellules à l'endothélium vasculaire (le ralentissement des leucocytes qui roulent sur l'endothélium).

Structure :

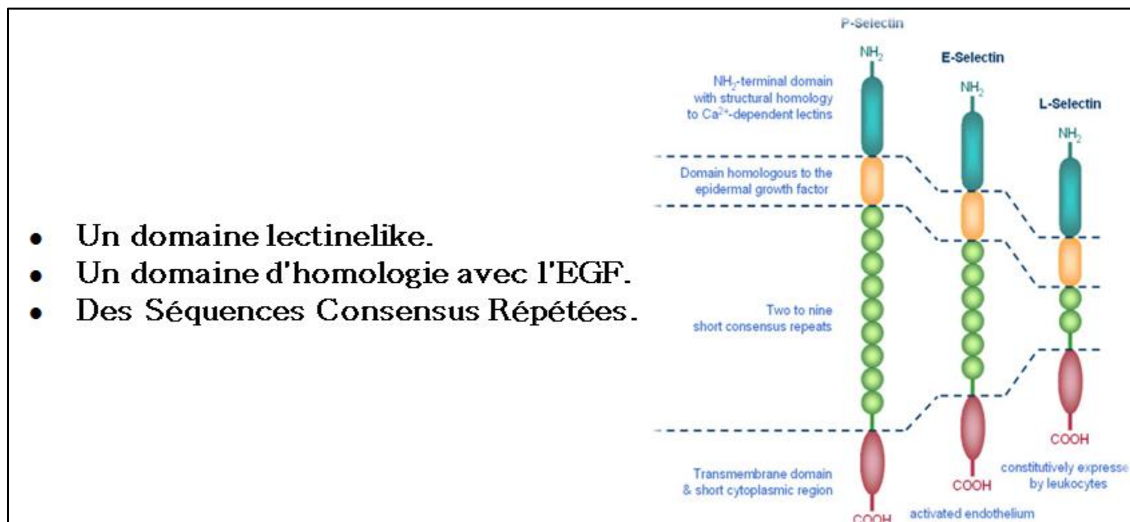


***Figure 1* : Structures des Sélectines**

Types de Sélectines :

Il existe 3 types de sélectines :

a) L- Sélectine (CD 62L) :

Molécule exprimée par tous les leucocytes sauf les effecteurs et les mémoires.

Interviennent dans l'adhérence des leucocytes à l'endothélium et plus particulièrement dans celle des lymphocytes à l'endothélium des veinules post capillaires (HEV) des ganglions lymphatiques.

b) E- Sélectine (CD62E) :

Exprimée par les cellules endothéliales après activation par l'IL-1, TNF.

Elle se lie aux oligosaccharides sialylés Lewis et à la N-acétyl Lactosamine glycosylée présente sur les leucocytes.

c) P- Sélectine (CD62P) :

Retrouvée au niveau des plaquettes et cellules endothéliales activées.

L'activation par l'histamine ou la thrombine entraîne en quelques minutes l'expression de P-sélectine qui est stockée dans la cellule au niveau des grains de Weib-Palade est qui va être transloquée à la membrane de la cellule.

Les P et E sélectine interagissent avec la molécule PSGL-1 (P selectin glyco protein ligand 1) exprimée par les leucocytes.

Molécules	Distribution	Localisation	Expression
P selectines	• Cellules endothéliales • Plaquettes	→ Granules de Weibel-Pallade → Granules α	→ Induite par l'histamine ou la thrombine
E selectines (CD62 E)	• Cellules endothéliales	→ Néo synthétisée	→ IL1 et TNFα
L selectines (CD62 L)	• Leucocytes	→ Constitutive	

***Tableau 1 :* Caractéristiques des différentes sélectines.**

Molécules	Ligands	
	Les différents types	Expression cellulaire
P sélectines (CD62 P) expression Induite par l'histamine, thrombine	**PSGL-1**	→ Leucocytes
E sélectines (CD62 E) synthèse Induite par IL-1,TNFα, endotoxines	**PSGL-1** CD 15 CLA ESL-1	→ Leucocytes
L sélectines (CD62 L) Constitutive	**CD34** GLYCAM-1 MAdCAM-1	→ HEV* (gg) → HEV* (gg) → HEV* (gg + plaques de Peyer)

***Tableau 2 :* Ligands des différentes Sélectines.**

B- Intégrines :

- Glycoprotéines membranaires liées au cytosquelette de la cellule, qui jouent un rôle essentiel dans l'adhérence intercellulaire et dans l'adhérence a la matrice extracellulaire.
- Les intégrines interviennent au cours de l'étape d'adhérence ferme de la migration trans-endothéliale des leucocytes.

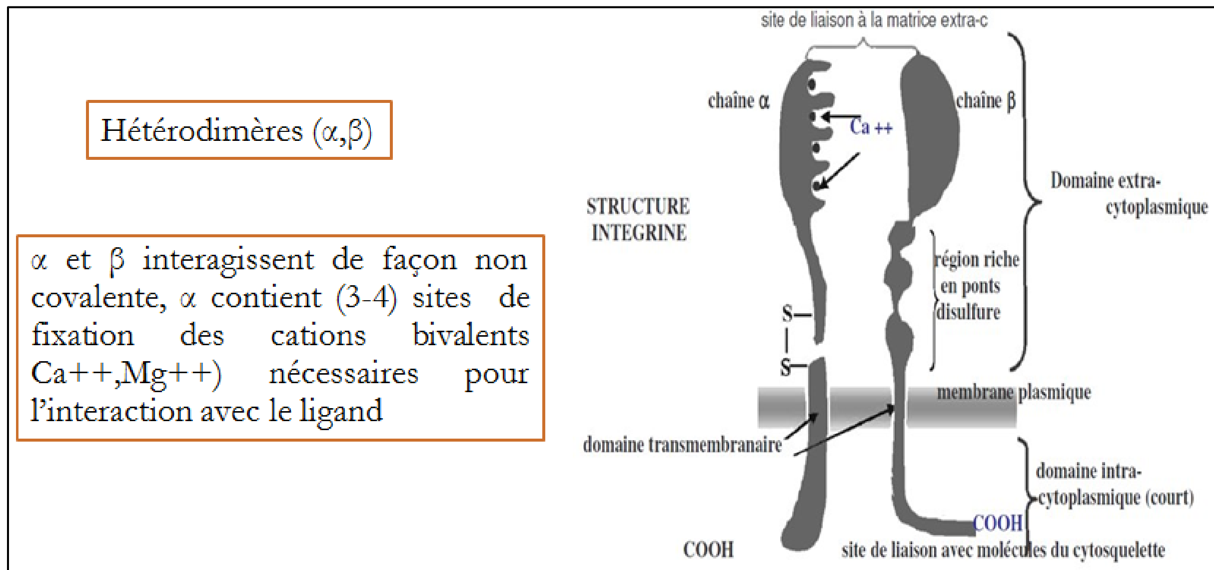


Figure 2 : **Structure des intégrines**

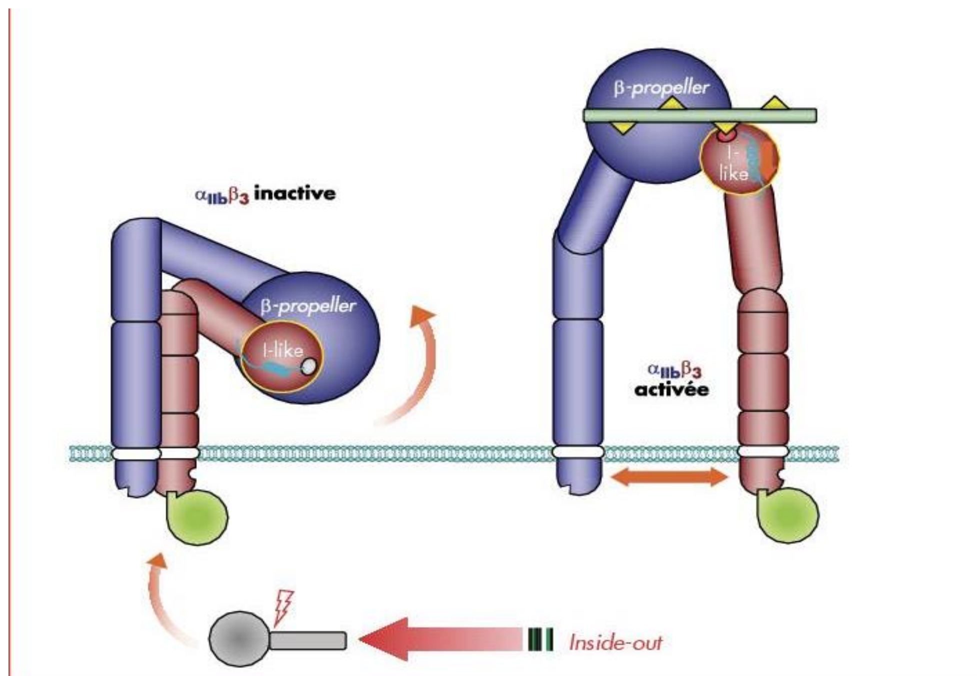


Figure 3 : **Formes active et inactive des integrines**

- Les intégrines se présentent sous la forme d'un hétérodimère (αβ): 12 chaînes α et 8 β s'associant entre elles pour former les différents membres.

Famille		Désignation		Ligands	Distribution
β1 (CD29) + α (CD49)	A1	CD49a / CD29	VLA 1	Co, Lm	→ T, B, Mono
	A2	CD49b / CD29	VLA 2	Co, Lm	→ T, NK, Mono, Pl
	A3	CD49c / CD29	VLA 3	Fn, Co, Lm	→ Mono, Tc, LAK
	A4	**CD49d / CD29**	**VLA 4**	**Fn, VCAM-1**	→ Mono, T, B
	A5	CD49e / CD29	VLA 5	Fn	→ T, Mono
	A6	CD49f / CD29	VLA 6	Lm	→ T, Mono, PL, End
β2 (CD18) + α (CD11)	αL	**CD11a / CD18**	**LFA1**	**ICAM1,2,3**	**→ T, B, Mono, PN**
	αM	**CD11b / CD18**	**CR3**	**C3bi, Fn**	**→ Mono/Mc, NK, PN**
	αX	**CD11c / CD18**	**CR4**	**C3bi, Fb**	**→ Mono, NK, PN**
β3 (CD61) + α (CD41/CD51)	αIIb	CD41/CD61		Fn, Fb, Vwf	→ Pl
	Av	CD51/CD61		Fn, vWF, Vn	→ Pl, Mono, End, B
β7	A4			MadCaM, Fn, VCAM-1	→ B, T mémoires.

Tableau 3: **Familles des intégrines**

C- Molécules de la superfamille des immunoglobulines :

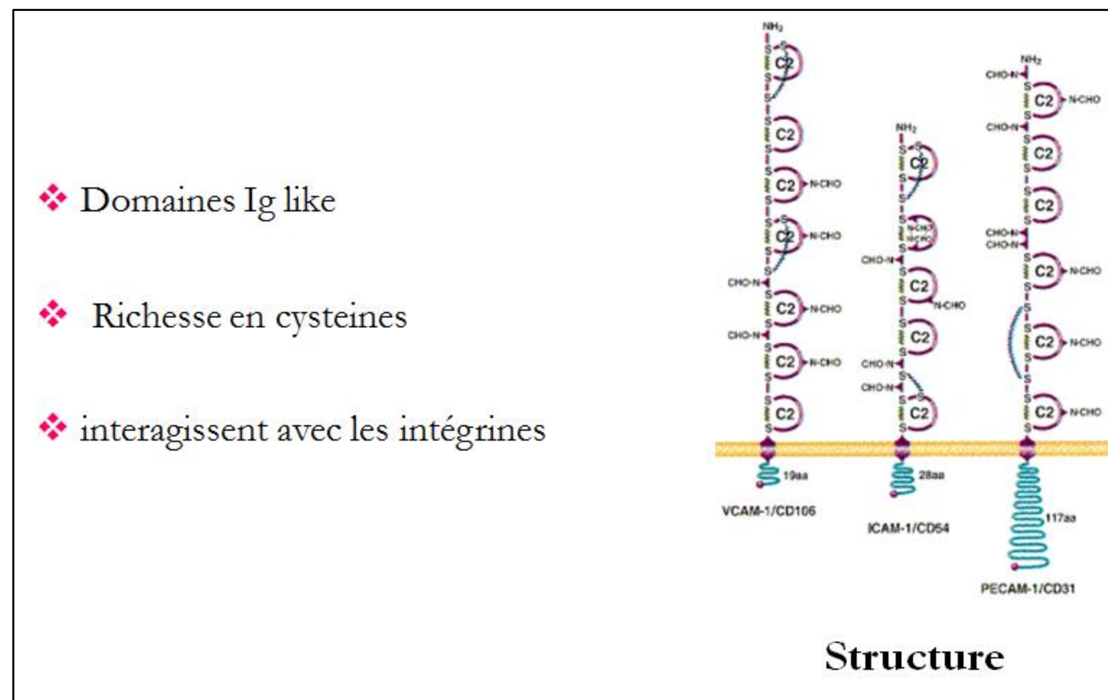


Figure 4 : **Structure des molécules SFIg**

Les molécules appartenant à cette famille ont pour ligands les intégrines.

Molécules	Distribution	Ligands
ICAM-1 (CD54)	→ CE activées	→ **LFA-1** → CD18/CD11b
ICAM-2 (CD102)	→ CE , plaquettes	→ **LFA-1**
ICAM-3(CD50)	→ CPA → Absent sur CE	→ **LFA-1**
VCAM-1(CD106)	→ CE activées	→ **VLA 4**
MadCAM-1	→ HEV (muqueuses)	→ A4β7
PECAM-1(CD31)	→ CE, Plaquettes, Mo,PN	→ CD31

Tableau 4: **Molécules de la SFIg et leurs ligands**

III- La réaction inflammatoire :

La réaction inflammatoire est un processus physiologique et transitoire déclenchée par une agression tissulaire d'origine infectieuse, traumatique ou tumorale.
L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères.
Elle Evolue sur le plan physiopathologique en 3 stades :

- La phase d'initiation (Vasculaire).
- La phase d'amplification (Cellulaire).
- La phase de résolution.

Dans tout processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause, on peut observer une réaction localisée et une réaction systémique :

La réaction localisée :

Caractérisée par les quatre signes de : Rougeur, Tuméfaction, Chaleur et Douleur.

Réaction systémique :

Se caractérisant par l'augmentation de la synthèse des protéines de la réaction inflammatoire (PRI), et des signes généraux (fièvre, asthénie).

A- Phases de la réaction inflammatoire :

a. *Initiation :*

En général, la réaction inflammatoire prend naissance au sein du tissu conjonctif interstitiel entourant l'anse capillaire. On y retrouve tous les partenaires plasmatiques (facteur XII, complément, polynucléaires) et résidents en l'occurrence les macrophages et mastocytes.
Le facteur XII activé, déclenche deux cascades :

- La cascade de la coagulation.
- La cascade des kinines, polypeptides considérés comme les plus puissants agents de la douleur et de la vasodilatation.

Cette initiation est amplifiée par le facteur XI et par la kallikréine.
Le complément peut s'activer par 3 voies : Voie classique, voie des lectines et voie alterne. Cette activation aboutit à la lyse cellulaire par le complexe d'attaque membranaire, et libération des anaphylatoxines (C3a, C4a etC5a).
L'activation du complément aboutit :

- Au chimiotactisme, et l'opsonisation.
- L'activation des plaquettes qui sécrètent la sérotonine.
- L'activation des polynucléaires qui libèrent les leucotriènes.
- L'activation des mastocytes qui sécrètent l'histamine, sérotonine prostaglandine….

Tous ces facteurs et en particulier les leucotriènes (LTB4) agissent sur les cellules endothéliales pour accroitre leur perméabilité vasculaire. Ainsi est réalisé l'œdème caractéristique du stade de début de l'inflammation.

LES MEDIATEURS CELLULAIRES

- ***L'Histamine :***

L'histamine est synthétisée essentiellement dans les basophiles et les mastocytes où elle est stockée dans les granules cytoplasmiques
L'histamine participe aux phénomènes de vasodilatation, d'augmentation de la perméabilité capillaire, d'œdème, de prurit, de production d'eicosanoïdes…

- ***Les Eicosanoïdes :***

Ce sont des composés à 20 atomes de carbone qui dérivent de l'acide arachidonique.

Les eicosanoïdes possèdent de nombreuses propriétés biologiques :

La PGE2 et la PGI2 agissent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux : vasodilatation, augmentation de la perméabilité, œdème.

La PGE2 facilite l'action des médiateurs de la douleur. Elle inhibe l'activité des lymphocytes T suppresseurs, augmente la production d'immunoglobulines, diminue la production d'IL2 par les lymphocytes.

Le leucotriène B4 est le plus important des leucotriènes. Il est l'agent chimiotactique des polynucléaires le plus puissant. Il active les phagocytes.

Le thromboxane A2 entraine une vasoconstriction et favorise l'agrégabilité des plaquettes.

- ***Les radicaux libres cytokines inflammatoires…***

b. Amplification :

L'augmentation de la perméabilité vasculaire, la présence de plusieurs substances chimiotactiques tels que PAF, LTB4, C5a,

C4a, et les chémokines attirent un grand nombre de cellules au niveau du foyer inflammatoire.

Le recrutement vers le site de l'inflammation implique des interactions entre les leucocytes et la cellule endothéliale, via des interactions entre les **molécules d'adhésion :**

Les leucocytes attirés vers le site inflammatoire rentrent en contact avec la cellule endothéliale via une interaction impliquant le PSGl-1 sur le leucocyte et les P et E sélectines sur la cellule endothéliale **(ROULEMENT).**

Sous l'action des chimiokines, les intégrines vont s'activer et vont interagir avec leurs ligands sur la cellule endothéliale (LFA-1/ ICAM-1 et 2, VLA4/VCAM-1) **(adhérence ferme).**
Ensuite les leucocytes traversent la paroi endothéliale par **diapédèse.**

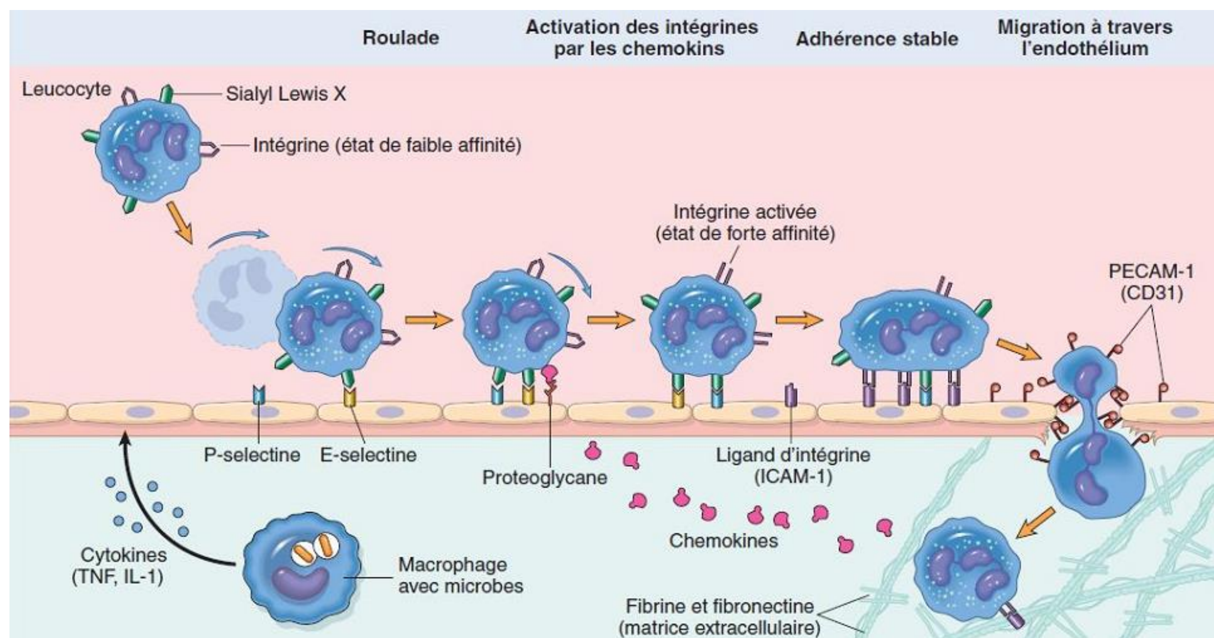


Figure 5 **: Recrutement des leucocytes au site inflammatoire**

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) et du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents.).

Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3–4 jours). Une fois activés, les PNN synthétisent des produits d'abord

stockés dans des granules primaires (lyzosomes) ou secondaires, puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extra-cellulaire.

Ces produits sont nombreux : cathepsine G, myéloperoxydase, protéinase-3, chondroïtine-sulfate, héparine-sulfate, collagenase, phosphatase acide et alcaline, lactoferrine, PAF, eicosanoïdes (TXB2, LTB4, 5-HETE), radicaux libres oxygénés…

Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de sécrétion de nombreux médiateurs de l'inflammation (enzymes, cytokines, composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres…) et de coopération avec les lymphocytes pour le développement de la réaction adaptative cellulaire et humorale.

Les plaquettes sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité proinflammatoires : thromboxane A-2, 12 HETE, PAF…Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de TGFß (Transforming Growth Factor), d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase… Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice : collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine…

Les polynucléaires éosinophiles agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation : eicosanoïdes, PAF, phospholipase, cytokines (IL-1, TNF-a…).

Les basophiles, cellules circulantes, et les mastocytes, cellules tissulaires, ont à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le Fc des IgE. Ils sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène, PAF.

Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines.

c. Résolution :

a) Détersion :

La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et de l'exsudat.
Il s'agit de l'élimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes (micro-organismes infectieux, corps étrangers) par phagocytose, tandis que le liquide d'œdème est drainé dans la circulation lymphatique et résorbé par les macrophages par pinocytose.

b) La réparation tissulaire :

Suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée. La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agressions limitées, brèves, peu destructrices dans un tissu capable de régénération cellulaire. Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extra-cellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires.

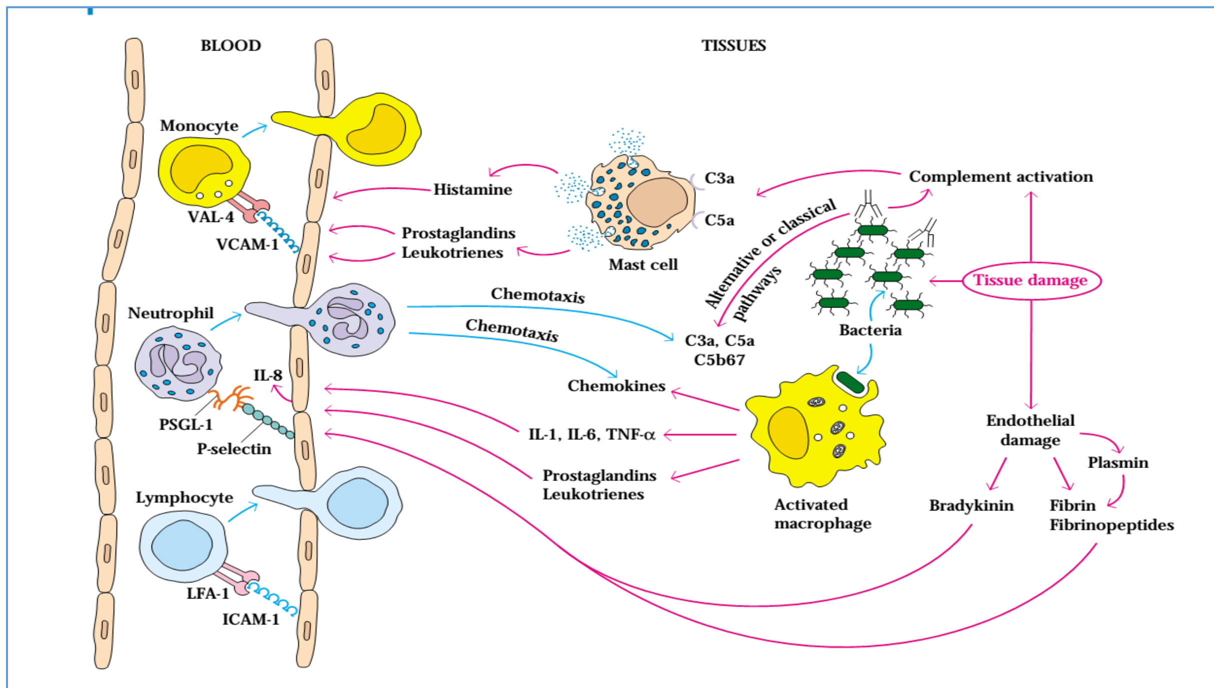


Figure 6 : Inflammation locale

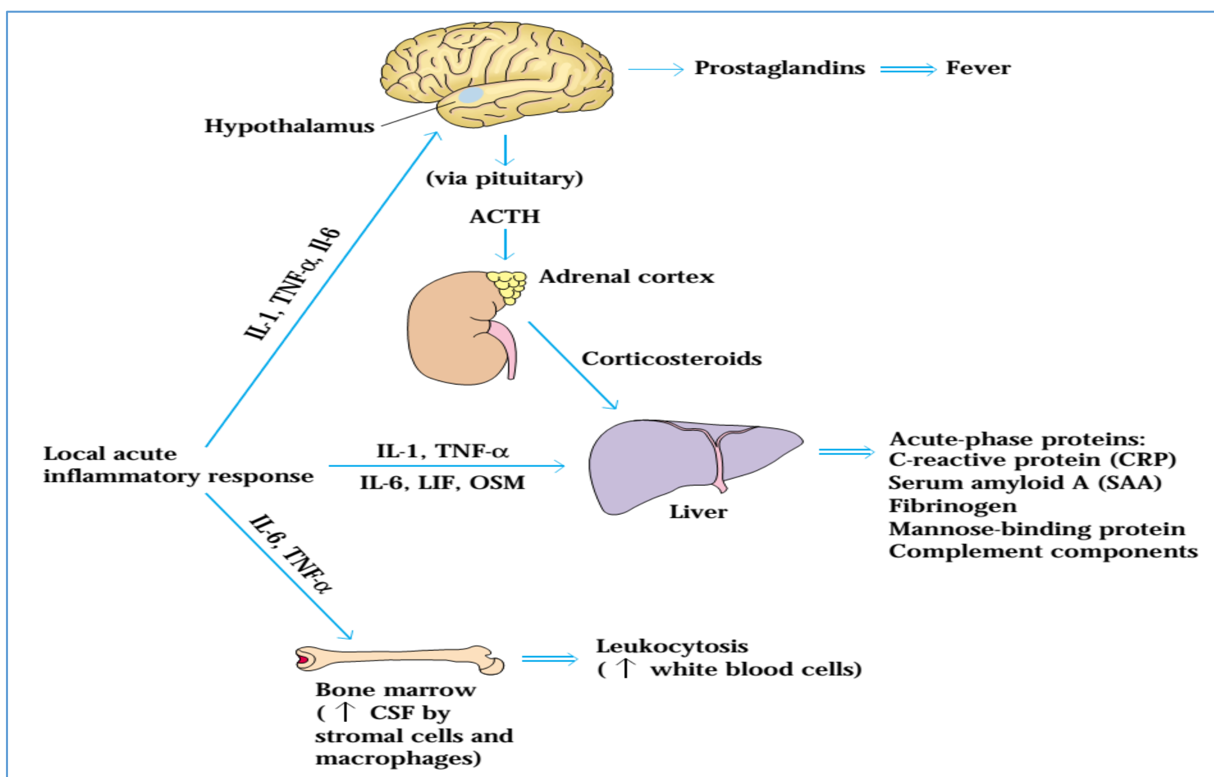


Figure 7 : Inflammation systémique

IV- Molécules d’adhésion et homing des lymphocytes

Le terme “Homing” ou “domiciliation” désigne le processus qui conduit les lymphocytes à peupler un territoire plutôt qu’un autre.

Malgré un nombre limité de lymphocytes spécifiques d'un antigène chez un individu, leur recirculation est la garantie d'une rencontre entre lymphocytes et Ag.
Ces phénomènes de Homing et de recirculation sont gouvernés par plusieurs facteurs :

- Expression de **molécules d'adhérence** permettant aux cellules la migration trans-endothéliale.
- Sensibilité à des facteurs chimio-attractants **(chimiokines)** par l'expression de récepteurs spécifiques.

a- Migration des LT naifs vers les ganglions :

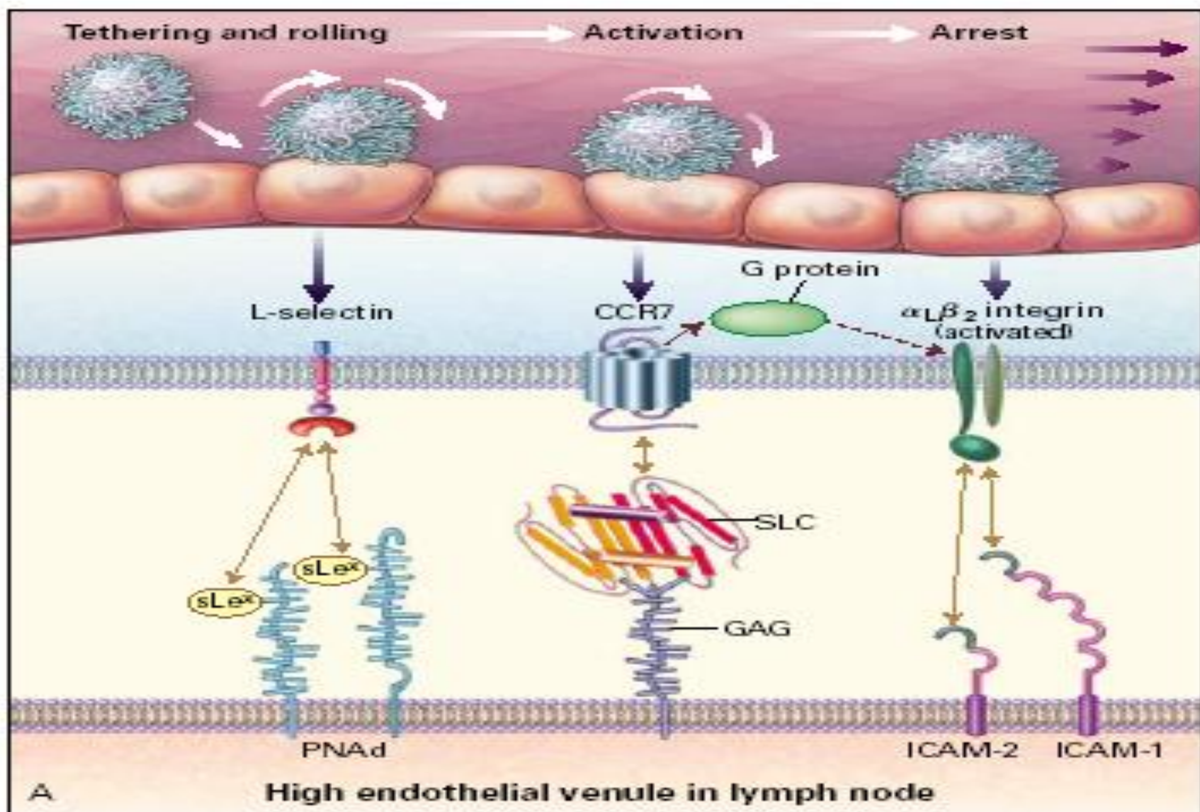


Figure 8: **Homing des lymphocytes naïfs au ganglion lymphatique**